

Н.И. Волкова<sup>1</sup>, И.Ю. Давиденко<sup>1\*</sup>, Ю.А. Рудакова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 3, г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup>МБУЗ «Городская больница № 4», Городской эндокринологический центр, г. Ростов-на-Дону

## МОДЕЛЬ ПО ОЦЕНКЕ РИСКА НАЛИЧИЯ ЛИПОГИПЕРТРОФИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНСУЛИНОТЕРАПИЮ

### Резюме

На сегодняшний день проблема ЛГ не только не утратила своей актуальности, но и видоизменилась. Поэтому необходима разработка новых эффективных легкодоступных методов выявления патологически изменённой ПЖК. В связи с чем авторами была разработана математическая модель по прогнозированию наличия ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию, с высокими показателями эффективности и хорошего качества.

**Ключевые слова:** диагностика липогипертрофий, инсулинотерапия, сахарный диабет.

### Abstract

Nowadays lipohypertrophy remains severe insulinotherapy complication. Primary prevention is necessary for diabetic patients with pathologic areas of subcutaneous fat. Therefore, we developed the estimation risk model with good quality and high predictive value for diabetic patients who are under the treatment with insulin.

**Key words:** lipohypertrophy diagnostics, insulinotherapy, diabetes mellitus.

ЛГ — липогипертрофии, ПЖК — подкожно-жировая клетчатка, СД — сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела, ФР — фактор риска.

СД на настоящий момент является одной из острейших медико-социальных проблем, которая относится к приоритетам национальных систем здравоохранения во всех странах мира, что определяется широкой распространённостью СД, ранней инвалидизацией больных и высокой смертностью от макрососудистых осложнений. По данным IDF на 2011 г. количество больных СД составляет 366 млн человек, по прогнозам к 2030 г. это количество возрастёт до 552 млн человек [5]. Трудоспособность и качество жизни таких пациентов определяются течением заболевания, быстротой прогрессирования сосудистых осложнений и эффективностью лечения. Другими словами, прогноз заболевания зависит от уровня компенсации углеводного обмена. Таким образом, важнейшая задача при лечении СД — это достижение и постоянное поддержание гликемии в пределах целевых значений и отсутствие гипогликемий. Одним из ведущих методов лечения СД, независимо от типа заболевания и длительности течения, на сегодняшний день остаётся инсулинотерапия [3]. Однако было замечено, что при частых инъекциях в одни и те же участки кожи могут развиваться изменения ПЖК, которые получили название «липогипертрофии» [10]. Это довольно частый побочный эффект, возникающий более чем у 50% больных СД 1 типа. Появление ЛГ не зависит ни от возраста пациента, ни от

длительности СД, может быть любого размера и в любом месте введения инсулина, как при инъекции шприцем, так и при использовании шприц-ручки. Скорость всасывания инсулина из участков ЛГ нарушается, что затрудняет контроль над уровнями гликемии. Следовательно, дальнейшие инъекции в патологически изменённую ПЖК производить не следует. Поскольку введение инсулина осуществляется только в строго определённые зоны (область живота, передняя/латеральная часть бёдер, латеральная часть плеч и верхний внешний квадрант ягодиц), невозможность выполнения инъекции в некоторые участки значительно снижает эффективность лечения и затрудняет контроль уровня глюкозы крови. Ранее общепринятыми способами для определения участков ЛГ являлись визуальный осмотр и пальпация мест инъекций. Т.е. при отсутствии возвышений или впадин в местах введения инсулина или в случае отсутствия уплотнений при пальпации разрешалось выполнение инъекции в это место [4]. Однако на современном этапе эти методы диагностики утратили свою актуальность, поскольку ввиду появления более качественных высокоочищенных инсулинов, а также повышения их концентрации внешние проявления ЛГ претерпели изменения и могут не определяться ни визуально, ни при пальпации. И как следствие, в 2012 г. нами был разработан и внедрён в практику новый ме-

\* Контакты. E-mail: i.davidenko@list.ru. Телефон: (961) 318-44-41

тод диагностики ЛГ (патент № 2438585 «Способ определения мест инъекций инсулина») посредством проведения УЗИ ПЖК мест инъекций. Основным критерием ЛГ является наличие округлых аваскулярных образований, различных размеров, без капсулы, гиперэхогенных гомогенных по структуре [1, 13]. Но использование данного метода также представляет ряд трудностей. Так, необходимо использование высокотехнологичного оборудования и привлечение врачей смежных специальностей, что не всегда доступно в реальной клинической практике. Таким образом, актуальность обсуждаемой проблемы не вызывает сомнения.

**Цель исследования:** разработка модели по оценке риска наличия ЛГ у пациентов с СД, получающих инсулинотерапию, согласно современным методам диагностики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

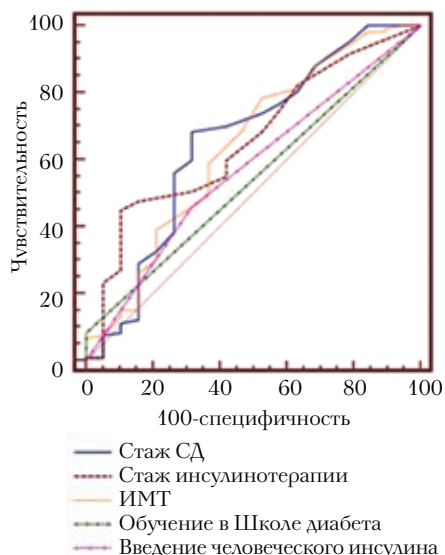
В исследование включено 140 пациентов с СД 1 и 2 типов, получавших инсулинотерапию, среди них 89 женщин и 51 мужчина. Больных СД 1 типа 100 (71,4%), СД 2 типа — 40 (28,6%) человек. Все пациенты получали инсулин в базис-болюсном режиме, т.е. совершали инъекции короткого либо ультракороткого инсулина перед основными приёмами пищи, а продлённый инсулин — перед сном. При этом длительность инсулинотерапии составила  $8 \pm 1,9$  года. Для инъекций пациенты использовали как человеческие инсулины, так и его аналоги. Для верификации ЛГ всем больным выполняли УЗИ ПЖК мест инъекций. Исследование типичных зон проводилось с помощью универсального ультразвукового сканирующего прибора (Caris Plus) (ТУ 9442-001-07509215-2004), изготовленного ОАО «Уральский приборостроительный завод» с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц, через стандартный ультразвуковой гель. Места, где лоцировались округлые аваскулярные образования, различных размеров, без капсулы, гиперэхогенные гомогенные по структуре, нами были расценены как зоны ЛГ. При выявлении патологически изменённой ПЖК с пациентом проводилась беседа о технике инъекций и указывались места, разрешённые для введения инсулин [2].

Все включенные в исследование больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошло 117 больных (83,6%) с верифицированными ЛГ; во 2-ю группу — 23 пациента (16,4%) без патологически изменённой ПЖК. Далее для разработки модели нами были проанализированы ФР развития ЛГ у больных СД, получающих инсулин. Поскольку в современной литературе их описано значительное количество, но нет единого мнения о значимости каждого ФР в развитие ЛГ, то в ходе работы они были разделены следующим образом. В первую группу вошли ФР, установленные различными авторами в ходе проведения научных исследований и считающиеся «установленными». К ним отнесли возраст [6, 7], ИМТ [6, 7, 9, 11], редкую смену мест инъекций [7,

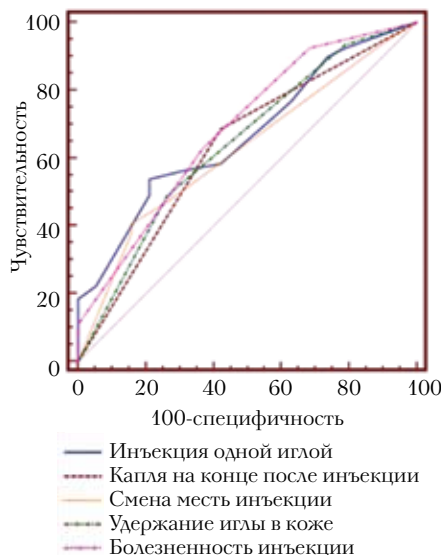
11, 12], пол [6, 11], тип СД [6, 11], доза вводимого инсулина [9], уровень знаний пациента [6, 12], количество инъекций одной иглой [12], стаж инсулинотерапии [6, 9], а также места инъекций [6]. Вторую группу составили ФР, которые потенциально способны вызвать развитие ЛГ, названные нами «дополнительными». Так, мы определяли: длительность СД, показатели гликемии натощак и через 2 ч после еды (глюкозооксидазный методом в плазме капиллярной крови); уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) — методом боратного аффинного анализа на анализаторе «NuscoCard Reader II» (Axis-Shield, Норвегия), схему инсулинотерапии, устройство для введения инсулина, тип вводимого инсулина, смену длины игл в течение заболевания, условия хранения открытого флакона инсулина, длину игл, воздействие на место инъекции, удержание иглы в коже после инъекции, каплю на конце иглы после инъекции, а также болезненность инъекций. Для оценки всех вышеуказанных ФР был разработан опросник, в основу которого легла анкета по оценке техники инъекции ФГБУ «Эндокринологический научный центр». Таким образом, суммарно в работе было проанализировано 28 факторов. Исследование проводили на базе Городского эндокринологического центра МБУЗ «Городская больница № 4» г. Ростова-на-Дону (ГЭЦ). Статистическая обработка результатов была выполнена при помощи программы Statistica 7.0 (StatSoft, США) с использованием метода корреляционного анализа (коэффициент Спирмена, Кендалла  $\tau$ , Gamma). Данные считались достоверными при  $p < 0,05$ . Полученные результаты были оценены при помощи ROC (Receiver Operator Characteristic) — анализа и численного показателя площади под кривой AUC (Area Under Curve) [14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

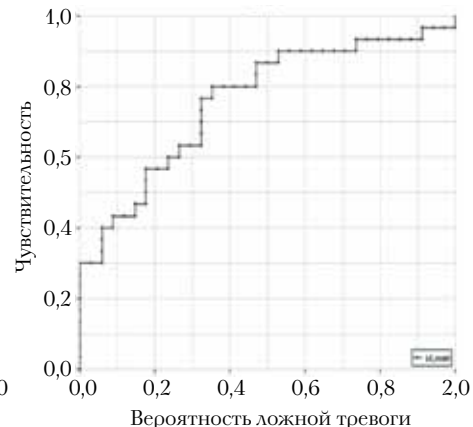
На первом этапе все рассматриваемые ФР, которые являются как количественными, так и качественными признаками, были проанализированы с помощью метода корреляционного анализа с использованием коэффициентов ранговой корреляции, в ходе которого установлена различная теснота связи ЛГ с некоторыми показателями. В результате чего нами были отобраны 10 ФР возникновения ЛГ, обладающие статистически значимой теснотой связи с ЛГ ( $p < 0,05$ ): отсутствие обучения в Школе диабета, ИМТ, использование человеческого инсулина, смена мест инъекций, количество инъекций одной иглой, наличие капли на конце после инъекции, болезненность инъекции, длительность заболевания СД и инсулинотерапии, а также использование игл различной длины. Далее с целью оценки их влияния на развитие ЛГ были подвергнуты ROC-анализу, а также для каждого из них был вычислен показатель AUC. Результаты ROC-анализа представлены на *рис 1, 2*. Стоит отметить, что для идеального классификатора график ROC-кривой проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100% (идеальная чувствительность). Поэтому чем ближе кривая к верхнему левому углу графика, тем



**Рисунок 1.** Показатель AUC для исследуемых ФР



**Рисунок 2.** Показатель AUC для исследуемых ФР



**Рисунок 3.** Показатель AUC разработанной модели

выше предсказательная способность ФР. Чем ближе кривая расположена к диагональной прямой, тем менее эффективен выбранный показатель, поскольку диагональная линия соответствует «бесполезному» классификатору, т.е. полной неразличимости двух классов.

Показатель AUC теоретически варьирует в диапазоне от 0 до 1,0, где единица является наилучшим показателем. Все вышеперечисленные ФР имели показатель AUC в диапазоне от 0,542 до 0,686. Таким образом, полученные 10 ФР имели статистически значимое влияние на развитие ЛГ у больных СД, получающих инсулин, по данным ROC-анализа, что позволило их использовать для создания модели. Подробные результаты вычисления AUC представлены в *табл. 1*. Далее с помощью метода бинарной логистической регрессии мы разработали математическую модель. Данный метод, используя переменные, рассчитал коэффициенты прогнозирования таким образом, чтобы дать максимальную предсказательную ценность для каждого параметра при минимальной ошибке (*табл. 2*). В результате чего было получено уравнение множественной регрессии между показателями, используемое в разработанной модели, которое приняло следующий вид:

$$p = e^z / (1 + e^z),$$

где  $p$  — коэффициент диагностики липогипертрофий;  $e$  — основание натуральных логарифмов,  $e = 2,72$ ;

$z$  — коэффициент регрессии:

$$z = 17 - 0,22xT_1 + 0,27xT_2 + 0,31xИМТ - 11,38xK_1 - 0,21xK_2 - 0,04xK_3 + 0,76xK_4 - 1,46xK_5 + 1,62xK_6 + 0,13xK_7,$$

где  $T_1$  — длительность заболевания СД, в полных целых годах;

$T_2$  — длительность инсулинотерапии, в полных целых годах;

ИМТ — Индекс массы тела, кг/м<sup>2</sup>;

$K_1$  — коэффициент обучения в школе;

$K_2$  — коэффициент использования типа инсулина;

$K_3$  — коэффициент смены мест инъекций;

$K_4$  — коэффициент наличия капли на конце иглы по окончанию инъекции;

$K_5$  — коэффициент удержания иглы в подкожно-жировой клетчатке во время инъекции, в секундах;

$K_6$  — коэффициент болевого восприятия инъекции;

$K_7$  — максимальное количество инъекций, совершенное одной иглой.

При выполнении условия  $p \geq 0,5$  диагностируют высокий риск наличия ЛГ, значение  $p < 0,5$  свидетельствует о низком риске наличия патологически изменённой ПЖК у больных СД, получающих инсулинотерапию.

На следующем этапе была проведена оценка достоверности модели на контрольной группе, не участвующей в её разработке, рассчитана предсказательная значимость, а также показатель AUC. Для этой цели были отобраны 34 пациента с СД, получающих инсулинотерапию, которые составили контрольную группу. Всем больным, согласно разработанной математической модели, определена вероятность возникновения патоло-

**Таблица 1.** Результаты вычисления AUC представлены

Показатель	AUC	Standard error	95% CI
Болезненность инъекции	0,686	0,0596	0,598 to 0,766
Инъекция одной иглой	0,666	0,0616	0,577 to 0,747
Стаж СД	0,656	0,0626	0,566 to 0,738
Стаж инсулинотерапии	0,656	0,0625	0,567 to 0,739
Капля на игле после инъекции	0,632	0,0645	0,542 to 0,716
Смена мест инъекций	0,623	0,0653	0,532 to 0,707
Удержание иглы в коже	0,644	0,073	0,554 to 0,726
ИМТ	0,640	0,064	0,549 to 0,723
Обучение в Школе диабета	0,542	0,0732	0,451 to 0,631
Введение человеческого инсулина	0,571	0,0689	0,480 to 0,659

гически изменённой ПЖК в местах инъекций. У 26 пациентов (76,5%) был определён коэффициент прогнозирования ЛГ  $\rho > 0,5$ , что свидетельствовало о высоком риске наличия патологически изменённой ПЖК. В то же время как у 8 больных (23,5%) коэффициент прогнозирования составил  $< 0,5$ , что говорит о низком риске наличия ЛГ. Затем всем больным было выполнено УЗИ ПЖК в местах введения инсулина. И оказалось, что у 22 пациентов (86,4%) с высоким риском прогноз был подтверждён. В то же время среди случаев, когда рассчитываемая вероятность свидетельствовала о низком риске, после проведённого УЗИ ПЖК ЛГ была диагностирована у 1 пациента (12,5%). На основании полученных данных была рассчитана диагностическая чувствительность прогностической модели, которая составила 95,6%, и диагностическая специфичность — 63,6%. Диагностическая эффективность предложенной математической модели имела величину 85,3%. Предсказательная значимость положительных результатов по прогнозированию ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию, составила 84,6%, а отрицательных результатов — 87,5%. Далее с помощью численного метода трапеций был рассчитан показатель AUC модели, который при проверке на тестовой группе составил 0,86, что говорит о её хорошем качестве (рис. 3).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день проблема ЛГ не только не утратила своей актуальности, но и видоизменилась. Ввиду более высокого качества современных инсулинов и по-

*Таблица 2. Значения коэффициентов логистической регрессии*

Показатели	Коэффициент прогнозирования	Обозначение
Болезненность инъекции	1,62	K6
Капля на конце иглы после инъекции	0,76	K4
ИМТ	0,31	ИМТ
Стаж инсулинотерапии	0,27	T2
Количество инъекций одной иглой	0,15	K7
Смена мест инъекций	-0,04	K3
Введение человеческого инсулина	-0,21	K2
Стаж СД	-0,22	T1
Удержание иглы в коже после инъекции	-1,46	K5
Обучение в Школе диабета	-11,38	K1

вышения их концентрации ЛГ претерпели ряд изменений и в большинстве случаев не видны невооруженным глазом, что приводит к созданию иллюзии об их отсутствии. Современные методы диагностики либо являются недостаточно эффективными, либо требуют использования высокотехнологичного оборудования и привлечение врачей смежных специальностей, что не всегда экономически оправданно. Решение проблемы видится в разработке методов стратификации пациентов, получающих инсулин, по риску наличия у них ЛГ. С этой целью нами была разработана математическая модель по прогнозированию ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию, с высокими показателями эффективности, хорошего качества, обладающая высокой прогностической ценностью (86%), удовлетворяющая требования, предъявляемые к скрининговым моделям.

А

## Список литературы

1. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю. Липогипертрофии у больных, получающих инсулинотерапию: современное состояние проблемы // Сахарный диабет. 2011. № 2. С. 80–83.
2. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю. УЗИ подкожно-жировой клетчатки как метод диагностики липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию // Медицинский вестник Юга России. 2013. № 1. С. 13–15.
3. Дедов И.И. и др. Алгоритмы медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2011. № 2. С. 4–71.
4. Многомное руководство по внутренним болезням. Том VII. Болезни эндокринной системы. Под ред. А.А. Багдасарова. М.: Медгиз, 1966. С. 573–598.
5. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 5th Edition. URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas> (дата обращения: 17.10.2013).
6. Hajheydari Z., Kashi Z., Akha O., Akbarzadeh S. Frequency of lipodystrophy induced by recombinant human insulin // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2011. Vol. 15, № 10. P. 201.
7. Hauner H., Stockamp B., Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin treated diabetic patients and predisposing factors // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1996. Vol. 104. P. 106–110.
8. Kordonouri O., Lauterborn R., Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes (Letter) // Diabetes Care. 2002. Vol. 25, № 634. P. 106–110.
9. Omar M.A., El-Kafoury A.A., El-Araby R.I. Lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes and the associated factors // BMC Res. Notes. Vol. 12, № 4. P. 290.
10. Rowe A.H., Garrison O.H. Lipodystrophy: atrophy and tumefaction of subcutaneous tissue due to insulin injections // JAMA. 1932. Vol. 99. P. 16–18.
11. Saez-de Ibarra L., Gallego F. Factors related to lipohypertrophy in insulintreated diabetic patients: role of educational intervention // Practical Diab. Int. 1998. Vol. 15. P. 9–11.
12. Vardar B., Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors // Diabetes Res. Clin. Pract. 2007. Vol. 77, № 2. P. 231–236.
13. Volkova N.I. et al. Subcutaneous fat ultrasonography as a new method of lipohypertrophy diagnostics in diabetic patients // XXXI World congress of internal medicine. Final program. 2012. P. 102.
14. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine // Clinical Chemistry. 1993. Vol. 39, № 4. P. 561–577.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.